临床研究 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003508

非小细胞肺癌同源重组修复通路基因与临床特征的相关性分析

杨 茜，赵 洁，唐海涛，廖 鑫，牟 康，李小松，沈依帆
（重庆医科大学附属第一医院临床分子医学检测中心，重庆 400016）

【摘 要】目的：采用基因组不稳定评分（genomic instability score，GIS）描述非小细胞肺癌患者的同源重组修复缺陷（homologous recombination deficiency，HRD）状态，探讨HRD状态及同源重组通路基因（homologous recombination repair，HRR）与临床特征的相关性。**方法：**本研究纳入2020年1月至2022年1月在重庆医科大学附属第一医院接受治疗的335例非小细胞肺癌患者，采用二代测序法检测GIS评分及35个HRR基因，根据杂合性缺失（loss of heterozygosity，LOH）、端粒等位基因失衡（telomeric allelic imbalance，TAI）、大片段迁移（large-scale state transition，LST）综合评估GIS评分。GIS评分及HRR基因与临床特征之间的关系通过Mann-Whitney *U*检验，Kruskal-Wallis检验和Dunn-Bonferroni检验分析。GIS评分和肿瘤突变负荷（tumor mutation burden，TMB）值的相关性采用Spearman分析。**结果：**在335例患者中，男性患者、年龄大、分期晚、有吸烟史、鳞癌均会导致GIS评分更高，GIS评分 M_d（P_{25}，P_{75}）分别是13（4，26.75），12（3，22.5），21.5（12，30），16（4，27）和24（18，38.25）（Z=-5.083，P<0.001；Z=2.973，P=0.003；Z=8.225，P<0.001；Z=4.655，P<0.001；Z=-7.082，P<0.001）。HRR体系基因突变组样本GIS评分高于野生组，2组GIS评分分别为18.5（5.25，28.75）和6（1，16）（Z=5.012，P<0.001）。共检测到33个HRR相关基因突变，主要集中在ATM、RECQL4、ATR、FANCM、BRCA1、FANCA、BRIP1、NBN、WRN等基因，其中BRCA2、FANCI、FANCA基因突变均会导致GIS评分升高，GIS评分 M_d（P_{25}，P_{75}）分别是34（25.25，51），31.5（14.5，50）和22（12，44）（Z=-2.805，P=0.005；Z=-2.216，P=0.027；Z=-2.478，P=0.013）。GIS评分和TMB值之间呈正相关（r_s=0.504，P<0.001）。**结论：**揭示中国非小细胞肺癌患者GIS评分及HRR基因突变特征，提示基于二代测序的GIS评分及HRR基因检测可能成为非小细胞肺癌患者靶向治疗及免疫治疗新的生物标志物。

【关键词】非小细胞肺癌；同源重组修复缺陷；基因组不稳定评分；同源重组通路
【中图分类号】R734.2 **【文献标志码】**A **【收稿日期】**2023-10-30

Correlation of homologous recombination repair genes with clinical features in non-small cell lung cancer

Yang Xi，Zhao Jie，Tang Haitao，Liao Xin，Mou Kang，Li Xiaosong，Shen Yifan
（*The Center for Clinical Molecular Medical Detection，The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University*）

【Abstract】*Objective*：To investigae the status of homologous recombination deficiency（HRD）in non-small cell lung cancer（NSCLC）patients by using genomic instability score（GIS）and the correlation of HRD status and homologous recombination repair（HRR）genes with the clinical features of NSCLC. ***Methods*：**A total of 335 patients with NSCLC who were treated in The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University from January 2020 to January 2022 were enrolled，and next-generation sequencing was used to measure GIS score and 35 HRR genes. GIS score was determined based on loss of heterozygosity，telomeric allelic imbalance，and large-scale state transition. The Mann-Whitney *U* test，the Kruskal-Wallis test，and the Dunn-Bonferroni test were used to investigate the correlation of GIS score and HRR genes with clinical features. The Spearman analysis was used to investigate the correlation between GIS score and tumor mutation burden（TMB）. ***Results*：**Among the 335 patients，male sex，older age，advanced stage，smoking history，and squamous cell carcinoma all contributed to a higher GIS score，and the M_d（P_{25}，P_{75}）values of GIS scores were 13（4，26.75），12（3，22.5），21.5（12，30），16（4，27），and 24（18，38.25），respectively（Z=-5.083，P<0.001；Z=2.973，P=0.003；Z=8.225，P<0.001；Z=4.655，P<0.001；Z=-7.082，P<0.001）. The GIS score of the samples

作者介绍：杨 茜，Email：qian_yang125@163.com，研究方向：临床检验诊断新技术研究。
通信作者：沈依帆，Email：418101899@qq.com。
基金项目：重庆英才·创新创业示范团队，新型生物标志物创新转化研究资助项目（编号：CQYC202203091342）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20240530.1716.002（2024-06-03）

in the HRR somatic mutation group was significantly higher than that in the wild group, with a $M_d(P_{25}, P_{75})$ value of 18.5(5.25, 28.75) and 6(1, 16), respectively (Z=5.012, P<0.001). A total of 33 HRR-related gene mutations were found, which were mainly located in the ATM, RECQL4, ATR, FANCM, BRCA1, FANCA, BRIP1, NBN, and WRN genes, and among these genes, mutations in the BRCA2, FANCI, and FANCA genes could lead to the increase in GIS score, with a $M_d(P_{25}, P_{75})$ value of 34(25.25, 51), 31.5(14.5, 50), and 22(12, 44), respectively (Z=−2.805, P=0.005; Z=−2.216, P=0.027; Z=−2.478, P=0.013). GIS score was positively correlated with TMB (r_s=0.504, P<0.001). ***Conclusion***: This study reveals GIS score and the characteristics of HRR mutations in Chinese NSCLC patients, and these findings suggest that GIS score and HRR gene detection based on next-generation sequencing can become new biomarkers for targeted therapy and immunotherapy in NSCLC patients.

【Key words】non-small cell lung cancer; homologous recombination deficiency; genomic instability score; homologous recombination repair

据国家癌症中心2022年发布的最新数据显示：2016年我国肺癌新发病例82.8万例，死亡病例65.7万例，发病率和死亡率均位于恶性肿瘤之首[1]。非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）是常见的病理亚型，具有高侵袭性、快速转移性，目前靶向治疗和免疫治疗已广泛应用于晚期NSCLC的一线治疗中，然而，仍有很多患者不能从现有疗法中受益或进展，导致发病率和死亡率增加。

聚腺苷二磷酸核糖聚合酶[poly（ADP-ribose）polymerase，PARP]抑制剂是一类很有前途的新型癌症治疗剂，对同源重组（homologous recombination，HR）介导的DNA修复受损的肿瘤最有效[2]。它们已被批准用于治疗乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌和胰腺癌等常与关键HR基因（如BRCA1/2）功能丧失突变相关的实体瘤类型[3]。其他具有HR缺陷的肿瘤类型也可能受益于PARP抑制剂治疗。

DNA损伤常通过相互关联的多种途径修复，其中同源重组修复（homologous recombination repair，HRR）是负责修复真核细胞DNA双链损伤（DNA double-strand breaks，DSBs）与DNA链间交联（inter-strand crosslinks）最为准确且高保真的DNA修复系统。同源重组依赖众多的同源重组修复蛋白，包括BRCA1/2，MNR复合物（MRE11/RAD50/NBS1）等。一旦编码同源重组修复蛋白的基因发生突变，可能导致蛋白功能改变或缺失，引起同源重组修复缺陷（homologous recombination deficiency，HRD），此时细胞只能依赖精确性差的非同源末端链接（Nonhomologous End-joining，NHEJ）进行DSB损伤修复，从而导致突变的累积以及基因组的不稳定。目前常用基因组不稳定评分（genomic instability score，GIS）来评价HRD状态。

HRD作为NSCLC不同疗法反应的生物标志物的作用仍在研究中。Doissy M等人发现在接受含铂化疗的肺腺癌患者中，具有较高GIS评分的人群获得了超过20个月的反应持续时间，这些患者的评分在GDC数据门户中排名在489例肺癌病例中名列前茅。同时，该研究使用HRDetect测定的高GIS评分（>0.70）可预测肺癌细胞系对奥拉帕利和他拉唑帕尼的敏感性，提示PARP抑制剂在特定人群中可能起作用[4]。

本研究旨在通过高通量测序检测NSCLC患者GIS评分，分析其与临床病理特征有无相关性及其分布类型，探索NSCLC患者HRD的临床意义及应用价值。

1 资料与方法

1.1 患者和样本

将2020年1月至2022年1月在本院接受治疗的490例NSCLC患者纳入研究，细胞学标本或手术后标本病理检查确诊为NSCLC。病理类型依据世界卫生组织2015版《肺部肿瘤分类》由本院病理亚专科医师确认[5]。肺癌TNM分期参照AJCC肺癌TNM分期系统（2017年第八版）[6]。癌组织的石蜡切片由本院病理科制作成厚度为4~5 μm。组织肿瘤占比≥30%的样本为335例，纳入后续分析。抽取外周血2 mL用于对照。所有的患者都提供了知情同意书。收集的临床信息包括年龄、性别、吸烟史、分期、组织学类型等。本研究方案经过重庆医科大学附属第一医院伦理委员会批准，所有进入本研究患者检查前均先签署知情同意书。

1.2 HRD状态的确定

1.2.1 DNA测序 采用广州燃石医学检验所有限公司的Oncoscreen Plus 520个基因的检测试剂盒，采用杂交捕获的

建库方法，对目标区域进行靶向捕获和扩增，构建样本文库。目标区域大小1.83 M，选择均匀分布于人类基因组上的9 000个SNP位点设计而成，目标基因区域的变异检测HRD算法基于BRIDGE算法，使用Nextseq550（Illumina，Inc，Madison，WI，USA）进行测序，实现检测目标区域的变异检测。HR通路相关的35个基因包括：*ATM*、*ATR*、*BARD1*、*BLM*、*BRCA1*、*BRCA2*、*BRIP1*、*CHEK1*、*CHEK2*、*FANCA*、*FANCC*、*FANCD2*、*FANCE*、*FANCF*、*FANCI*、*FANCL*、*FANCM*、*GEN1*、*NBN*、*PALB2*、*POLD1*、*RAD21*、*RAD50*、*RAD51*、*RAD51B*、*RAD51D*、*RAD52*、*RAD54L*、*RECQL4*、*RPA1*、*WRN*、*XRCC2*、*BAP1*、*CDK12*、*PPP2R2A*。

1.2.2 GIS评分检测 对下机测序数据进行数据拆分，数据质控，并与人类参考基因组进行比对。每个染色体拷贝数根据物理或生物学特性被分为3类：杂合性缺失（loss of heterozygosity，LOH）、端粒等位基因失衡（telomeric allelic imbalance，TAI）、大片段迁移（large-scale state transition，LST），LOH定义为大于15 Mb且小于整个染色体长度的杂合性缺失；TAI定义为延伸到其中1个亚端粒但不超过着丝粒且大于11 Mb的等位基因不平衡的染色体片段；LST定义为2个相邻区域（2个区域长度均≥10 Mb，且区域间距小于3 Mb）之间的染色体断裂位点，评估方法参照之前报道的文献而得[7-10]。最后，LOH、TAI、LST三者分值相加，得到评分结果。

1.3 变异分类

参照美国医学遗传学与基因组学学会（American College of Medical Genetics and Genomics，ACMG）的变异分类标准，分为5类：①良性（benign，LB）；②可能良性（likely benign，LB）；③意义未明（variant of uncertain significance，VUS）；④可能致病性（likely pathogenic，LP）；⑤致病性（pathogenic，P）。将变异按照体系和胚系分为2类，携带P及LP的胚系变异的患者列为胚系突变组，携带P/LP/VUS的体系变异的患者列为体系突变组。

1.4 肿瘤突变负荷检测

肿瘤突变负荷（tumor mutation burden，TMB）表示基因组上每一百万个碱基发生的体细胞突变个数。本检测根据520个基因检测范围内的非沉默突变（排除肿瘤热点突变）来评估基因组的突变负荷。算法=体细胞突变个数/靶区域大小（1.83 M）。

1.5 统计学方法

运用SPSS 20.0统计学软件进行数据统计分析，经Shapiro-Wilk检验，本研究中计量资料均不符合正态分布，采用四分位数$M_d(P_{25},P_{75})$描述非正态分布计量资料情况，非正态分布计量资料以及等级资料2组时使用Mann-Whitney *U*检验比较组间差异；超过2组时使用Kruskal-Wallis检验来确定组间整体差异，并进一步使用Dunn-Bonferroni检验比较两两组间差异；使用Spearman相关分析TMB和GIS评分之间的相关性。检验水准α=0.05。

2 结 果

2.1 GIS评分和患者临床特征的关系

335例NSCLC患者的中位年龄59岁（28~84岁），男性184例，女性151例。其中有277例腺癌，46例鳞癌，12例为其他病理类型（5例肉瘤样癌，6例腺鳞癌，1例神经内分泌癌）。Tis期14例，Ⅰ期190例，Ⅱ期27例，Ⅲ期40例，Ⅳ期64例。如前所述，本课题组确定了每个患者的GIS评分，其中男性患者、年龄大、肿瘤TNM分期晚、有吸烟史、鳞癌类型较腺癌会导致评分更高，差异有统计学意义（Z=-5.083，P<0.001；Z=2.973，P=0.003；Z=8.225，P<0.001；Z=4.655，P<0.001；Z=-7.082，P<0.001）（表1）。

表1 GIS评分和患者临床特征的关系[$M_d(P_{25},P_{75})$]

特征	例数	GIS评分	Z值	P值
性别			-5.083	<0.001
男性	184	13.0（4.00，26.75）		
女性	151	5.0（1.00，14.00）		
年龄（岁）			2.973	0.003
≤59	182	6.0（1.00，18.00）		
>59	153	12.0（3.00，22.50）		
分期			8.225	<0.001
Tis-Ⅱ	231	5.0（1.00，13.00）		
Ⅲ-Ⅳ	104	21.5（12.00，30.00）		
吸烟史			4.655	<0.001
无	189	6.0（1.00，15.00）		
有	146	16.0（4.00，27.00）		
组织学类型			53.293	<0.001
腺癌	277	6.0（1.00，16.00）	-7.082	<0.001[a]
鳞癌	46	24.0（18.00，38.25）		0.506[b]
其他	12	18.5（6.50，28.75）		0.062[c]

注：a，腺癌 vs. 鳞癌；b，其他vs. 鳞癌；c，腺癌 vs. 其他

2.2 HRR通路基因变异类型和GIS评分的相关性

将基因变异进一步分为体系和胚系突变，分析胚系突变仅筛选与HRR相关的P/LP胚系突变基因，体系突变筛选与HRR相关的VUS/P/LP体系突变基因，有25个样本存在HRR基因胚系突变，有88个样本存在HRR基因体系突变。所有样本按照胚系变（P/LP），体系突变（VUS/P/LP），其余则划分为野生型。3组GIS评分有差异（Z=25.563，P<0.001），其中体系突变样本GIS评分高于野生型（Z=5.012，P<0.001），但是胚系vs. 体系（Z=1.387，P=0.497），野生型vs. 胚系（Z=1.503，P=0.398）之间差异无统计学意义（表2）。

2.3 HRR通路基因突变率

335例NSCLC患者共检出33个HRR相关基因的胚系P/LP和体系P/LP/VUS突变位点共162个，这些位点主要集中在下列HRR基因：*ATM*、*RECQL4*、*ATR*、*FANCM*、*BRCA1*、

FANCA、*BRIP1*、*NBN*、*WRN* 等（图 1），其中 *ATM* 基因占 11%（18/162）、RECQL4 基因占 9%（14/162）、*ATR* 基因占 6%（10/162）、*FANCM* 基因占 6%（9/162）、*BRCA1* 基因占 5%（8/162）、*FANCA* 基因占 5%（8/162）、*BRIP1* 基因占 4%（7/162）、*NBN* 基因占 4%（7/162）、*WRN* 基因占 4%（7/162）。

2.4　与 GIS 评分显著相关的 HRR 基因

进一步分析 HRR 通路里具体是哪些基因变异导致 GIS 评分升高，纳入 P/LP 胚系突变基因及 VUS/P/LP 体系突变基因，明确了 HRR 通路 35 个基因里 *BRCA2*、*FANCI* 和 *FANCA* 基因变异会导致 GIS 评分升高（Z=−2.805，P=0.005；Z=−2.216，P=0.027；Z=−2.478，P=0.013）。HRR 通路其他基因与 GIS 评分升高无相关性（表 3）。

2.5　GIS 评分与 TMB 之间的相关性

采用 Spearman 相关分析患者 GIS 评分和 TMB 值之间的相关性，结果显示 GIS 评分和 TMB 之间存在正相关性（r_s=0.504，P<0.001）。

表 2　胚系/体系变异对 GIS 评分的影响[n，M_d（P_{25}，P_{75}）]

分组	例数（n）	GIS 评分	Z 值	P 值
			25.563	<0.001
体系突变组（P/LP/VUS）	88	18.5（5.25，28.75）	5.012	<0.001[a]
胚系突变组（P/LP）	25	12.0（2.50，22.50）	1.387	0.497[b]
野生组	222	6.0（1.00，16.00）	1.503	0.398[c]

注：a，野生组 vs. 体系突变组（P/LP/VUS）；b，胚系突变组（P/LP）vs. 体系突变组（P/LP/VUS）；c，野生组 vs. 胚系突变组（P/LP）

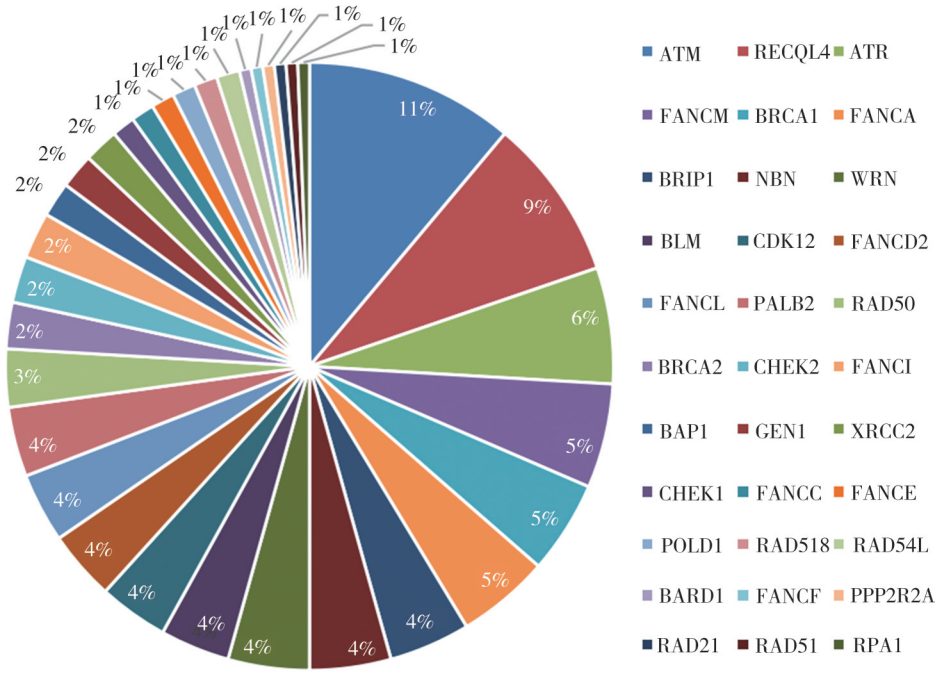


图 1　*HRR* 通路基因突变率

表 3　*BRCA2*、*FANCI* 及 *FANCA* 基因突变和 GIS 评分相关[M_d（P_{25}，P_{75}）]

特征	例数	GIS 评分	Z 值	P 值
BRCA2 基因			−2.805	0.005
VUS/P/LP 突变	4	34.0（25.25，51.00）		
野生型	331	9.0（2.00，20.00）		
FANCI 基因			−2.216	0.027
VUS/P/LP 突变	4	31.5（14.50，50.00）		
野生型	331	9.0（2.00，21.00）		
FANCA 基因			−2.478	0.013
VUS/P/LP 突变	7	22.0（12.00，44.00）		
野生型	328	9.0（2.00，20.75）		

3 讨 论

肺癌是世界范围内常见的恶性肿瘤，发病率和死亡率一直位于恶性肿瘤前列，在我国肺癌的发病率和死亡率也是逐年增加[1]。同源重组修复缺陷可通过同源重组修复途径基因的有害改变或基因组瘢痕的产生特征来识别，已被证明可以识别受益于PARP抑制剂的患者[11]。PARP抑制剂是小分子DNA损伤药物，对有HRD的细胞发挥“合成致死”作用[12]。虽然铂类敏感性通常被认为是PARP抑制剂敏感性的替代标志物（因为HRD增强了两种药物的毒性），但相关性并不完全：PARP抑制剂反应同样也可发生在铂类耐药患者中[13]，并非所有铂类敏感患者都受益于PARP抑制剂。更直接的HRD评分方法可能有助于识别PARP抑制剂敏感患者，而无论铂类状态如何。因HRD可产生特定的、稳定的且可量化的基因组改变，因此可通过构建基于基因组特征分析的评估方法来预测肿瘤HRD状态及其程度，目前国际国内主流大多采用LOH、TAI和LST 3个指标来综合评价HRD状态，其相较于单个指标而言，基于SNPs的综合计算评分的方法能更全面地反映整个人类基因组的瘢痕状态，进而对基因组不稳定状态进行评估。

本研究发现男性患者、年龄大、有吸烟史、肿瘤TNM分期晚、鳞癌等因素均会导致基因组不稳定评分更高。众所周知，基因组不稳定性与涉及氧化应激的几种机制有关，这些因素包括吸烟、身体成分受损、不健康的生活方式和遗传性癌症史等。而氧化应激会增加DNA断裂的速度[14]。对肺鳞癌患者吸烟相关基因及其功能分析研究发现，HR通路是吸烟加重癌症的重要途径。香烟烟雾诱导的DNA双链断裂主要可以通过HRR来修复[15]。HRR通路的许多基因与吸烟影响肺癌发病风险显著相关[16-17]。Hammouz RY等[18]还构建了1个基因共表达网络，发现吸烟显著影响HR诱发肺腺癌。本研究发现男性患者GIS评分显著高于女性患者，可能的原因在于吸烟人群主要集中于男性所致。同时相较于年龄小的人群，年龄大的患者人群GIS评分更高。Qing T[19]等的研究也曾报道HRD评分与患者确诊时的年龄和遗传背景相关。Su RJ等[20]报道较高的GIS评分与较晚的肿瘤分期有关，和本研究结果一致。1项基于卵巢癌GIS评分的研究中发现，胚系突变组的GIS评分高于体系突变组[21]。而另一项关于HRD评分在泛癌肿的分布显示，HRR基因的胚系和体系变异都会显著影响乳腺癌和卵巢癌的HRD评分，而在肺腺癌中，HRD评分升高与体系变异相关[19]，这与本研究结果一致。

在5%~10%的NSCLC病例中发现携带BRCA1/2基因的体细胞致病变异[22]，同时还发现其他各种DNA损伤检查点（DNA damage repair，DDR）基因的突变[23]。目前尚不明确肺癌HR通路里的*HRR*基因突变情况。本研究分析发现*ATM*、*RECQL4*、*ATR*、*FANCM*、*BRCA1*、*FANCA*、*BRIP1*、*NBN*、*WRN*等基因突变频率较高。*ATM*和*ATR*基因是DNA损伤应答反应中的核心成分，分别在双链断裂修复和单链断裂修复中起着中心调节作用[24]。*ATM*是乳腺癌、卵巢癌和其他肿瘤里仅次于BRCA1/2以外最常见的HRR通路突变基因。*BRCA1/2*、*ATM*、*ATR*基因是乳腺癌、卵巢癌中主要导致HRD的相关基因，1项关于*DDR*基因在NSCLC中的研究表明，在*DDR*阳性NSCLC，最常见的*DDR*突变基因是*ATM*（9.4%）、*ATR*（4.8%）、*BRCA2*（4.1%）[25]。*CDK12*基因突变已被证明对乳腺癌和卵巢细胞系中的PARP抑制剂具有敏感性[26]。Study19回顾性研究分析也发现，携带*CDK12*、*RAD51B*、*BRIP1*等基因突变与携带*BRCA1/2*基因突变的患者接受PARP抑制剂维持治疗获得类似的PFS生存获益[27]。进一步分析HRR通路里具体哪些基因变异导致GIS评分升高，发现*BRCA2*、*FANCI*和*FANCA*基因变异与GIS评分升高显著相关，而其他基因与GIS评分无显著相关性，区别于乳腺癌、卵巢癌里主要是*BRCA1/2*、*ATM*和*ATR*基因变异影响基因组不稳定性，导致HRD。

对与肺鳞状细胞癌相关的*DDR*基因的分析表明，*DDR*基因的致病突变与肿瘤突变负荷之间存在相关性，并且肿瘤负荷增加与受影响的*DDR*基因的数量相关[28]。1项针对头颈鳞癌患者的分析发现，HRD评分升高的患者具有显著更高的TMB值[29]。同时，无论治疗方案和临床病理特征如何，HR通路基因突变在反应更好的免疫治疗患者中发生得更频繁。免疫治疗患者HR突变带来的更高的TMB和更长的生存期，所有这些都支持HRD检测作为新型NSCLC免疫治疗生物标志物的潜力[30]。

参 考 文 献

[1] Zheng RS，Zhang SW，Zeng HM，et al. Cancer incidence and mor-

tality in China, 2016[J]. J Natl Cancer Cent, 2022, 2(1): 1-9.

[2] Lord CJ, Ashworth A. PARP inhibitors: synthetic lethality in the clinic[J]. Science, 2017, 355(6330): 1152-1158.

[3] Principe DR, Narbutis M, Koch R, et al. Frequency and prognostic value of mutations associated with the homologous recombination DNA repair pathway in a large pan cancer cohort[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 20223.

[4] Diossy M, Sztupinszki Z, Borcsok J, et al. A subset of lung cancer cases shows robust signs of homologous recombination deficiency associated genomic mutational signatures[J]. NPJ Precis Oncol, 2021, 5(1): 55.

[5] Travis WD. The 2015 WHO classification of lung tumors[J]. Pathologe, 2014, 35(Suppl 2): 188.

[6] Amin M, Edge S, Greene F, et al. AJCC cancer staging manual. 8th ed [M]. New York: Springer, 2017.

[7] Abkevich V, Timms KM, Hennessy BT, et al. Patterns of genomic loss of heterozygosity predict homologous recombination repair defects in epithelial ovarian cancer[J]. Br J Cancer, 2012, 107(10): 1776-1782.

[8] Birkbak NJ, Wang ZC, Kim JY, et al. Telomeric allelic imbalance indicates defective DNA repair and sensitivity to DNA-damaging agents [J]. Cancer Discov, 2012, 2(4): 366-375.

[9] Popova T, Manié E, Rieunier G, et al. Ploidy and large-scale genomic instability consistently identify basal-like breast carcinomas with BRCA1/2 inactivation[J]. Cancer Res, 2012, 72(21): 5454-5462.

[10] Hoppe MM, Sundar R, Tan DSP, et al. Biomarkers for homologous recombination deficiency in cancer[J]. J Natl Cancer Inst, 2018, 110(7): 704-713.

[11] Miller RE, Leary A, Scott CL, et al. ESMO recommendations on predictive biomarker testing for homologous recombination deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer[J]. Ann Oncol, 2020, 31(12): 1606-1622.

[12] Lord CJ, Ashworth A. The DNA damage response and cancer therapy[J]. Nature, 2012, 481(7381): 287-294.

[13] Gelmon KA, Tischkowitz M, MacKay H, et al. Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study[J]. Lancet Oncol, 2011, 12(9): 852-861.

[14] Locken-Castilla A, Pacheco-Pantoja EL, Rodríguez-Brito F, et al. Smoking index, lifestyle factors, and genomic instability assessed by single-cell gel electrophoresis: a cross-sectional study in subjects from Yucatan, Mexico[J]. Clin Epigenetics, 2019, 11(1): 150.

[15] Helleday T. Pathways for mitotic homologous recombination in mammalian cells[J]. Mutat Res, 2003, 532(1/2): 103-115.

[16] Ryk C, Kumar R, Thirumaran RK, et al. Polymorphisms in the DNA repair genes XRCC1, APEX1, XRCC3 and NBS1, and the risk for lung cancer in never- and ever-smokers[J]. Lung Cancer, 2006, 54(3): 285-292.

[17] Nogueira A, Catarino R, Coelho A, et al. Influence of DNA repair *RAD51* gene variants in overall survival of non-small cell lung cancer patients treated with first line chemotherapy[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2010, 66(3): 501-506.

[18] Hammouz RY, Kostanek JK, Dudzisz A, et al. Differential expression of lung adenocarcinoma transcriptome with signature of tobacco exposure[J]. J Appl Genet, 2020, 61(3): 421-437.

[19] Qing T, Wang XF, Jun T, et al. Genomic determinants of homologous recombination deficiency across human cancers[J]. Cancers, 2021, 13(18): 4572.

[20] Su RJ, Liu Y, Wu XM, et al. Dynamically accumulating homologous recombination deficiency score served as an important prognosis factor in high-grade serous ovarian cancer[J]. Front Mol Biosci, 2021, 8: 762741.

[21] Wen H, Feng Z, Ma YT, et al. Homologous recombination deficiency in diverse cancer types and its correlation with platinum chemotherapy efficiency in ovarian cancer[J]. BMC Cancer, 2022, 22(1): 550.

[22] Kandoth C, McLellan MD, Vandin F, et al. Mutational landscape and significance across 12 major cancer types[J]. Nature, 2013, 502(7471): 333-339.

[23] Knijnenburg TA, Wang LH, Zimmermann MT, et al. Genomic and molecular landscape of DNA damage repair deficiency across the cancer genome atlas[J]. Cell Rep, 2018, 23(1): 239-254.e6.

[24] Jin MH, Oh DY. ATM in DNA repair in cancer[J]. Pharmacol Ther, 2019, 203: 107391.

[25] Ricciuti B, Recondo G, Spurr LF, et al. Impact of DNA damage response and repair (*DDR*) gene mutations on efficacy of PD-(L)$_1$ immune checkpoint inhibition in non-small cell lung cancer[J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(15): 4135-4142.

[26] Bajrami I, Frankum JR, Konde A, et al. Genome-wide profiling of genetic synthetic lethality identifies CDK12 as a novel determinant of PARP1/2 inhibitor sensitivity[J]. Cancer Res, 2014, 74(1): 287-297.

[27] Hodgson DR, Dougherty BA, Lai ZW, et al. Candidate biomarkers of PARP inhibitor sensitivity in ovarian cancer beyond the *BRCA* genes [J]. Br J Cancer, 2018, 119(11): 1401-1409.

[28] Chae YK, Anker JF, Oh MS, et al. Mutations in DNA repair genes are associated with increased neoantigen burden and a distinct immunophenotype in lung squamous cell carcinoma[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 3235.

[29] Chen Y, Zheng XB, Lin J, et al. A high homologous recombination deficiency score is associated with poor survival and a non-inflamed tumor microenvironment in head and neck squamous cell carcinoma patients[J]. Oral Oncol, 2022, 128: 105860.

[30] Zhou Z, Ding ZP, Yuan J, et al. Homologous recombination deficiency (HRD) can predict the therapeutic outcomes of immunoneoadjuvant therapy in NSCLC patients[J]. J Hematol Oncol, 2022, 15(1): 62.

（责任编辑：李青颖）